内科学の展望 (第7回)

—呼吸器疾患を中心として—

B. 最近の呼吸器感染症 1. 細菌を中心として

長崎大学熱帯医学研究所内科 松本 慶蔵

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1979—RESPIRATORY DISEASES—

B. RECENT TOPICS OF RESPIRATORY INFECTION

1. ON THE ASPECT OF BACTERIOLOGY

Keizo MATSUMOTO, MD

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

1. はじめに

呼吸器感染症特に細菌性感染症が、人口の加齢、社会経済の向上、化学療法の進歩等によつて変貌しているが、その変貌が如何なる方向に向かうのか、あるいはその変貌に如何に対処すべきかは現在の大きな課題である。

私共はこれ迄検討してきた臨床例や臨床的、基礎的研究の成績に基づき、細菌性呼吸器感染症の重要な課題とその対策について述べ、その上で今後を展望したい。

2. 呼吸器感染症における起炎菌決定法

細菌性感染症を正しく論ずるには、起炎菌が正しく把握されている必要がある。そのために喀痰洗浄法、気管穿刺法 (TTA) が用いられているが、私共は喀痰内細菌叢定量培養法と気管支局所採痰法の2法を確立し、喀痰を対象とする場合前者の定量培養法によつて、ナイセリヤ、緑連菌を除く細菌中、 $10^7/\text{ml}$ 以上分離された細菌を起炎菌と推定する方法¹⁾を提唱した。この方法による起炎菌確定率を臨床経過と勘案してみると95%と高く、膿性痰に限ると98%に達することは既に指摘した。ただし $10^7/\text{ml}$ に達しない場合でも既に抗生物質療法をうけている時や菌交代初期にはその起炎性を否定できないので臨床像との関連の検討が重要である。又喀痰のグラム染色所見によつて或

程度の起炎菌推定が可能であること、および炎症細胞診の見方が重要であることをも特に強調しておきたい。

3. 起炎菌の年次的推移

喀痰定量培養法による私共の起炎菌決定法に従つて、1971~1978年迄の8年間の細菌性呼吸器感染症の起炎菌の推移を表1に示した。1971~74年迄は東北大第一内科在籍時のもので、それ以降は現内科での成績である。この対象は全期間に提出されたすべての喀痰であり、1起炎菌は1感染エピソードに対応して示してある。表1を要約すると、肺炎球菌の減少、インフルエンザ菌の増加、ブドウ糖発酵性グラム陰性桿菌の減少、ブドウ糖非発酵菌の増加が年次的に傾向として認められることである。インフルエンザ菌は単一菌として第1位でグラム陽性球菌の総和に匹敵するが、肺炎球菌は第2位であり、緑膿菌は肺炎桿菌に比較しやや減少しつつある。この4菌は今日における呼吸器感染症の主要な起炎菌であると共に、起炎菌が極めて多様化していることも今日の特徴であるが、特に腸球菌の出現が今後注目されよう。

4. 肺炎の起炎菌

図1に最近における肺炎の起炎菌分布を示した。左図は当科のみのもので、右図は抗生物質の比較試験で得られた協同研究での成績である。肺

表1. 喀痰定量培養法によつて決定された呼吸器感染症の起炎菌の推移

	1971		1972		1973		1974		1975		1976		1977		1978	
	131症例	%	190症例	%	184症例	%	212症例	%	64症例	%	131症例	%	161症例	%	180症例	%
Staphylo. aureus	3	2.3	15	7.9	12	6.5	9	4.2	4	6.3	5	3.8	5	3.1	11	6.1
Strepto. pneumo.	51	38.9	46	24.2	40	21.7	44	20.8	13	20.3	27	20.6	29	18.0	32	17.8
Strepto. hemolyticus	3	2.3	3	1.6	4	2.2	2	0.9	2	3.1	2	1.5	11	6.8	12	6.7
Strepto. faecalis															4	2.2
Haemophilus influ.	32	24.4	47	24.7	47	25.5	81	38.2	19	29.7	37	28.2	61	37.9	52	28.9
Glucose Fermentatives	32	24.4	55	28.9	47	25.5	48	22.6	11	17.2	30	22.9	25	15.5	36	20.0
E. coli			8	4.2	13	7.1	11	5.2	4	6.3	5	3.8	4	2.5	2	1.1
Kleb. pneumo.			25	13.2	23	12.5	21	9.9	4	6.3	13	9.9	9	5.6	16	8.9
Enter. cloacae			8	4.2			2	0.9	1	1.6	2	1.5	5	3.1	3	1.7
Enter. aerogenes					1	0.5	1	0.5			1	0.8	2	1.2	1	0.6
Serratia marces.			2	1.1	2	1.1	5	2.4	2	3.1	5	3.8	2	1.2	4	2.2
Citro. freundii					1	0.5	1	0.5			1	0.8	2	1.2	4	2.2
Proteus mirabilis							2	0.9			1	0.8			1	0.6
Prot. vulgaris			7	3.7	7	3.8	3	1.4							2	1.1
Prot. Morganii							2	0.9			1	0.8	1	0.6	3	1.7
Prot. rettgeri			(未定) 5								1	0.8				
Glucose non-Fermet.	8	6.1	19	10.0	33	17.9	26	12.3	14	21.9	27	20.6	26	16.2	31	17.2
Pseudo. aeruginosa			12	6.3	27	14.7	21	9.9	9	14.1	17	13.0	15	9.3	15	8.3
Ps. maltophilia			1	0.5	3	1.6	1	0.5	1	1.6			5	3.1	5	2.8
Ps. putida					1	0.5										
Ps. putrefaciens											1	0.8				
Ps. fluorescens															1	0.6
Acinet. anitratus			1	0.5	1	0.5	3	1.4	1	1.6	4	3.1	5	3.1	8	4.4
Acinet. lwoffii									1	1.6					1	0.6
Flavo. mening.									1	1.6			1	0.6	1	0.6
Alcaligenes faecalis			5	2.6	1	0.5			1	1.6						
Aeromonas hydrophila							1	0.5			(未定) 5	3.8				
Candida	2	1.5	5	2.6	1	0.5	2	0.9	1	1.6	3	2.3	4	2.5	2	1.1

図1. 肺炎の起炎菌

炎球菌は共に約25%であるが、近年インフルエンザ菌性肺炎の増加が目立ち、肺炎球菌性肺炎を凌駕している。この理由として、老人性肺炎の増加と、慢性呼吸器感染症の急性増悪時における肺炎発症があげられよう。協同研究においては黄色ブドウ球菌と大腸菌が、当科においては肺炎球菌、緑膿菌、セラチアの3菌が目立ち、当科においてはインフルエンザ菌を除くグラム陰性桿菌の総和が肺炎球菌を凌駕している。起炎菌は今後益々多彩になるものと推測される。

5. 院内肺炎における菌交代症と肺炎成立のメカニズム

重症基礎疾患に合併する肺炎の成立の解明は今日の重要な課題の一つである。私共は重症免疫不全を有するT細胞性白血病に合併した頻回肺炎の2症例を経験し、菌交代症の方向性と肺炎の成立のメカニズムを知るに役立つ示唆に富む成績を得

図2. T.H. 34才，女，50kg. 慢性細気管支炎，インフルエンザ菌性肺炎（成人型T細胞性白血病）

図3. T.H. 34才，女，52kg. インフルエンザ菌性肺炎（成人型T細胞性白血病）

た。第1例は既に詳細に報告²⁾してあるので、簡単に述べる。42才女性で1月間に4回の肺炎を発症した。第1回肺炎の起炎菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌の2菌混合で、以後3回の肺炎はいずれも先に用いた抗生物質に耐性の腸球菌と肺炎桿菌によるもので、その上4回目の肺炎は原疾患に有効な副腎皮質ホルモンの投与によつて治癒機転が促進された。本症は菌の交代の方向性と原疾患およびその治療の重要性を示した貴重な症例であつた。第2例は図2に示すように元来慢性細気管支炎を有し、急性増悪期に喀痰量が増加し、化学療

法により改善していたT細胞白血病症例である。図中央に示すように、インフルエンザ菌感染が始まつてからその度毎に肺炎を発症した。咽頭培養の成績と肺炎発症の時間的關係から、インフルエンザ菌が咽頭に先に定着し、以後下降感染するものと推測し、咽頭にこの菌が定着することを予防するためイソジנגーグルによるうがいを行なわしめた。その結果発症を予防できたが、うがい液未調製のためうがいを一時中止したところ直ちに咽頭にインフルエンザ菌が出現し次いで肺炎を発症した。図3はその関係をさらに詳細に示したもので、菌数の消長、発熱、胸痛、血液ガスの成績からも推定した肺炎発症のメカニズムは明らかである。なお本例の3回の肺炎の起炎菌たるインフルエンザ菌はすべてbiotype 5と同一で、かつ本菌に対する沈降抗体は血中・喀痰中にも証明されず、通常例とは著しく異なる成績であつた。このことは本症が細胞性・液性両免疫不全を有するためと考えられる。

6. 肺炎を始めとした感染症成立の相互関係

抗生物質発見以前の肺炎はインフルエンザを始めとしたかぜ症候群の罹患が重要な誘因として発症し、肺炎球菌が起炎菌の大半を占めたことは柴田の報告³⁾からも明らかである。しかるに今日の肺炎を始めとした感染症発症の關係は、図4に示すように複雑となつている。すなわち加齢による老人層の増加、疾患自体のもつ免疫不全、代謝障害、抗腫瘍薬や副腎皮質ホルモンなど免疫不全の誘因となる薬物の投与、手術・麻酔等の医療行為による感染感受性の上昇等いわゆるcompromised hostが著増し、それに対し病原が感染の機会を狙

図4. 感染症の成立（宿主・病原・環境の相互関係）

つているのが現状である。しかし一般的には感染症が成立しても化学療法によつて効果を得ることはできるが、上記のcompromised hostにあつては病原菌の耐性化、菌交代が起こり易く、宿主の防衛機構低下に基づく弱毒菌による便乗感染（いわゆるopportunistic infection）も起こり易くそれ故病原細菌の種類も多様化している。さらに抗生物質が変貌する細菌に対応して開発される関係から、自然界や病院特に病院環境下における病原菌のエコロジーが変化しており、それ故宿主の条件に対応して発症するnosocomial pneumonia（院内肺炎）とその起炎菌の種類が目される。又図4中宿主から病原への線は、抗生物質の投与による内因性細菌叢の変化とその変化した細菌による肺炎の発症の可能性を示したものである。この様に今日の肺炎の起炎菌は、宿主像の変化を背景に抗生物質によりもたらされた環境由来菌と内因由来菌の2者の絶えざる変貌により多様化していることを特に強調しておきたい。

7. 慢性呼吸器感染症におけるインフルエンザ菌の重要性

慢性呼吸器感染症は慢性細気管支炎や気管支拡張症にみられるように気道における過分泌、気管支拡張、細気管支拡張、transport systemの障害、マクロファージの減少等気道系に明白な障害を有する疾患であり、局所的なcompromised hostと呼ぶことができる。

図5は4年間起炎菌を追求し得た高令者の慢性気管支炎の1例の成績である。この経過から明らかのように、インフルエンザ菌がその感染の中心にあり、他の細菌は主に抗生物質投与により誘導された1時的起炎菌とみることができる。呼吸器感染症においてインフルエンザ菌が増加してきた理由は、①老人の増加による慢性気管支炎の増加、②インフルエンザ菌が慢性呼吸器感染症に親和性をもっていること、③不適切な抗生物質の使用、④臨床細菌学の進歩の4点に求められる。本年の第20回日本医学会総会シンポジウム、細菌感染症の化学療法でも報告したように、インフルエ

図5. 慢性気管支炎症例における化学療法による菌交代（1975年2月～1979年3月喀痰定量培養法による）四〇辰〇 84才

図6. 慢性呼吸器感染症における菌交代の経過（1971～1974年 22名32エピソード）

■ 化学療法施行 化学療法中止

ンザ菌感染症でみると、年余に亘り本菌感染を主座とする第I型が最も多数を占め、本菌感染症の特性を知り得る。今日のインフルエンザ菌に関する重要課題は、ampicillin耐性菌の出現であるが、欧米と異なり本邦では呼吸器感染症より仙台と東京で少数例に認められており、拡大してはいないが今後の伝播に警戒を要するものと考えられる。

8. 慢性呼吸器感染症に対する化学療法のデザイン

慢性呼吸器感染症が難治化する要因に、起炎菌が緑膿菌に交代し耐性菌となり定着感染することがあげられる。図6は1971年から1974年に亘る東北大学第一内科における慢性細気管支炎を中心とした重症慢性感染症の化学療法による菌交代と、菌交代後の化学療法による定着感染を示したもの

図7. 慢性呼吸器感染症における菌交代現象と菌交代症およびその対策

図8. 慢性呼吸器感染症における菌交代の経過 (1975~1979年3月 36名69エピソード)

■ 化学療法施行 化学療法中止

で、インフルエンザ菌→緑膿菌→緑膿菌が主軸で一部緑膿菌からインフルエンザ菌への復帰が認められ、緑膿菌が感染し持続したもののみに死亡4例が認められた。緑膿菌感染例ではこの菌によるprotease活性等の作用により肺の構造破壊が著明に進むことも一因と考えられる。

そこでこれまでインフルエンザ菌感染から緑膿菌へと菌交代してゆく過程を示したのが、図7に

おける上3段である。

第3段の自然インフルエンザ菌復帰の過程に基づき、第4段に示すようにインフルエンザ菌に対する化学療法の短期終結を基本とし、第5段の自然消失を待つ方法、第6段の新抗生物質(cefsulodin (CFS): 抗緑膿菌薬)の投与による積極的抑止を考慮して治療した成績が、図8に示す長崎大熱研内科における1975~1979年までの菌交代と定着菌の成績であり、インフルエンザ菌からインフルエンザ菌への感染誘導といえるものであり、死亡例を0とすることができた。

なお緑膿菌感染症を抑えた時如何なる細菌がその後に出現するかは重大な課題であつたが、第6段治療によりインフルエンザ菌への逆戻り菌交代というべき結果を得たのは、大きな収獲で、あらためてインフルエンザ菌の重要性を再確認できた。以上のように緑膿菌の特性から、その感染が難治化する過程を考えると、インフルエンザ菌の方が遙かに化学療法に反応し易く肺の損傷が少ないことも考え併せ、当面慢性呼吸器感染症においては、インフルエンザ菌感染症にて断続的に経過せしめる化学療法が有用であると考えられる。

9. マウス実験肺炎を場とせる化学療法の解析

100%致死系の患者由来肺炎桿菌B-54株の噴霧吸入感染マウス肺炎を場とし、重症グラム陰性桿菌性肺炎の化学療法を解析した。その結果肺炎の治癒のためには1日におけるcefazolinの投与回数が重要で、かつgentamicin等アミノ配糖体の併用が極めて効果的であり、gentamicinの投与併用量が少なくとも効果が得られることを示した。また治癒相に入る過程を肺内菌数で追究するとβ-lactam系抗生物質投与では、肺内菌数の急速減少の第1相、それに続くプラトー相の第2相、肺内菌数の消失へと向かう第3相の3相性変化⁴⁾を示し、これがin vitroと肺炎治療(in vivo)の差であることを明らかにした。かかる研究は多数例を集めて臨床研究を行なうことの困難な重症グラム陰性桿菌性肺炎の化学療法のあり方を追求するに役立つものと考えられる。

表2. 呼吸器感染症における起炎菌の新分類

First pathogen	(1)肺炎球菌	(4)インフルエンザ菌
	(2)ブドウ球菌	(5)肺炎桿菌
	(3)溶連菌	
Second pathogen	(1)インフルエンザ菌	(3)大腸菌
	(2)緑膿菌	(4)変形菌
Third pathogen	(1)セラチア	(3)非発酵菌
	(2)肺炎桿菌	(4)腸球菌
Fourth pathogen	ナイセリア カタラーリス etc.	

10. 抗生物質吸入療法の臨床的・基礎的検討

今日通常に抗生物質吸入療法が行なわれているにも拘らず、その基礎的検討はほとんどなされていない。そこで私共は各抗生物質が如何なる吸収部位をもち、かつその臨床効果を如何に期待すべきかを目的として患者の気道各部にて抗生物質濃度とその溶剂量を変え、噴霧注入し、血中への移行を目安に検討した。得られた結論⁹⁾は次の如くである。ampicillinやcefazolinでは濃度よりも溶剂量に依存し、吸収は気管支中心である。sisomicin (アミノ配糖体薬)は肺胞中心型の血中移行を示し、濃度依存型であつた。これに対しthiamphenicolでは薬物量に比例し、吸収は気管支・肺胞いずれでも吸収する薬物と考えられる。以上の結果はウサギを場とした実験でも同様であつた。以上の成績を展開すれば、臨床応用においてβ-lactam薬吸入は気道内の細菌と気管支壁の細菌にも有効なこと、アミノ配糖体剤では気道内細菌にのみ有効であること、thiamphenicolでは気道から肺胞まで気道壁のもふくめて、細菌に有効であると考えることができる。今後この研究をさらに進展させた正しい噴霧吸入療法を確立したいと考えている。

11. 呼吸器感染症の起炎菌の新しい分類

呼吸器感染症の起炎菌推移と菌交代の方向性を検討中、起炎菌の種類とその意義、並びに抗生物質との関連などの面から新しい分類の必要性を痛感し、表2に示すような新たな分類を試みた。first pathogenとは抗生物質開発前から今日まで病原性を発揮し今後も持ち続ける細菌であり、second pathogenとは宿主側に何らかの持続する局所的ないし全身的要因があつて病原性を発揮する細菌で

あり、third pathogenとは抗生物質の発達によつて菌交代的に環境汚染菌や内因的病原菌となつて宿主側の防御能低下に便乗して感染する細菌であり、fourth pathogenとは宿主側の防御能低下にすべての感染の原因が求められる条件下にのみ感染できる細菌である。opportunistic pathogenとは広義にはsecond, third, fourthの3菌群をさすように思われるが、特にthird pathogenは抗生物質の影響をつよく受け、抗生物質の変貌によつてその出現率が左右されると推測されるものでセラチア、腸球菌などがその代表例である。インフルエンザ菌がfirst, secondに入っている意味は本菌の2面性を示すものである。上記の分類を主張する理由にはopportunistic infectionの概念の混乱にその解決を与え、菌交代の方向性をも含めたいとの考えがもられている。批判を期待したい。

12. おわりに

以上私共の臨床的・基礎的研究と自験例の蓄積を軸に細菌性呼吸器感染症の今日の動向を述べて起炎菌の新たな分類にまで及んだ。

今日細菌性呼吸器感染症は休まなく変貌を続けている。米国にてはLegionella pneumophila感染症が注目され大きな話題となつているなど新たな呼吸器感染症の発生にも十分備えておかなければならない。

最後に細菌性呼吸器感染症の今後を展望し、その対策をうるには、その成立過程の十分な認識、細菌性感染症の方向性の把握、デザインされた化学療法の3点が特に重要であることを指摘したい。

共同研究者 長崎大学 熱帯医学研究所内科 宇塚良夫、永武 毅、野口行雄、鈴木 寛、穴戸春美、井手政利、山本真志、玉置公俊

文 献

- 1) 松本慶蔵, 他: 喀痰内細菌濃定量培養法— $10^7/ml$ の意義—. 日胸疾会誌 16: 77, 1978.
- 2) 松本慶蔵, 他: 肺の Opportunistic infection. 呼吸と循環 27: 857, 1979.
- 3) 柴田経一郎: 肺炎の臨床. 日内会誌 28: 553, 1940.
- 4) 松本慶蔵, 他: 実験肺炎治療過程における3相性肺内生菌数減少パターン. Chemotherapy 27: 801, 1979.
- 5) 野口行雄, 他: 抗生物質の気管支・肺胞系における吸収新知見. 医学のあゆみ 110: 27, 1979.